

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT / SE 2004 / 001418

REC'D 26 OCT 2004

WIPO PCT

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



(71) Sökande *Tikomed AB, Viken SE*
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0302599-6
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2003-10-02
Date of filing

Stockholm, 2004-10-08

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Görel Gustafsson

Avgift
Fee

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

AWAPATENT AB

Kontor/Handläggare

Malmö/Peter Rostovanyi/RO

Tikomed AB

Ansökningsnr

Vår referens

SE-21004668

1

BIOARTIFICIELLT IMPLANTAT OCH DESS ANVÄNDNING SAMT
FÖRFARANDE FÖR REDUCERING AV RISKEN FÖR BILDNING AV
BINDVÄV EFTER IMPLANTERING.

Uppfinningens område

Föreliggande uppfinning har som teknikområde bioartificiella implantat.

Teknikens ståpunkt

- 5 Det är känt inom organtransplantationstekniken att kroppen motsätter sig transplantering av organ/vävnad genom bortstötningssfemonen, förorsakade av kroppens immunförsvar. För undvikande av immuno-supresiva medikament (sidoeffekter, försämring av immunförsvaret) har
- 10 bioartificiella implantat framtagits, som innehåller donatorvävnad/celler som skall implanteras och en semi-permeabel barriär eller "filter" som skall medge genomgång (diffusion) av näringssämnen och syre från mottagarenas kropp till den implanterade (dvs transplanterade)
- 15 donatorvävnaden/cellerna, men ej genomgång av mottagarens immunförsvars-mekanismer (celler), samtidigt som den skall medge genomgång av önskade substanser/ämnen som produceras av donatorvävnaden/cellerna till mottagarens kropp. Exempel i patentlitteraturen som rör sådana bioartificiella implantat innehåller US-A-6,632,244 och WO
- 20 02/02745, som diskuterar särskilt implantering av isolerade langerhanska ör (bioartificiell pankreas) för produktion av insulin i mottagarkroppen. US 6,632,244 relaterar också risken för fibros (tillväxt av bindväv) i
- 25 mottagarens kropp, som gör att barriärens porer täcks av bindväv, varigenom implantatet "svälter ihjäl" (hypoxia), eftersom det inte får syre och näringssämnen från mottagarens kropp. Detta fenomen tillskrivs barriärmaterial som ej är biokompatibla. Enligt nyssnämnda patent undviks
- 30 denna olägenhet med ett biokompatibelt implantat i form av ett tunt ark av tre komponenter (a) kärna, som utgöres

av levande vävnad, trofiska faktorer och nurse celler, ett alginatpolymer tvärbundet med t ex kalcium, och fibernät för styrka, (b) ett överdrag av alginatpolymer tvärbindet kalcium för kontroll av permeabilitet, och (c) ett överdrag, som likaså består av tvärbindet alginatpolymer. Tjockleken av implantatet rekommenderas ej överstiga 400 µm.

Vi har funnit att dylika och andra hittills kända bioartificiella implantat inte är effektiva mot uppkomst och tillväxt av bindväv invid implantates mot kroppsväv-
naden vända yta.

Uppfinningens ändamål

Uppfinningens ändamål är att åstadkomma ett sådant bioartificiellt implantat som fungerar över lång tid, dvs medger de ovan beskrivna transportererna genom implantatet väsentligen utan hindret av bindväv, dvs under lång tid, dvs väsentligt längre tid än vid de kända semipermeabla barriärerna.

Sammanfattning av uppfinningen

Till grund för uppfinningen ligger vår överraskande upptäckt att om en konventionell semipermeabel barriär, "filter", med förmåga att låta näring, syre och vävnads/cellsubstanser men ej immunförsvarsmekanismer att diffundera genom, förses med en permeabel beläggning av bioaktivt material, särskilt titan (titanoxid), så elimineras fibrosproblemet väsentligt.

Utförda försök ger oss anledning att tro att denna fibromotverkande effekt har sin anledning i att blodkärl i mottagaren, i vilken barriären med den bioaktiva beläggningen är implanterad, "attraheras" till beläggningens yta och tillväxer utmed denna. Härigenom blockeras för bindvävstillväxt, fibros, intill denna yta, och sådan bindvävstillväxt hinner inte komma igång innan blodkärlen tillväxer intill ytan av den bioaktiva beläggningen. Blodkärl och blodkärlstillväxt intill ytan av den bioaktiva beläggningen gör i sin tur, att näring och

syre från blodkärlen kan transporteras (diffundera) genom implantatet ohindrade av bindväv.

"Attrahering" skall inte tolkas här som ett strikt vetenskapligt uttryck, eftersom mekanismen bakom effekten ännu ej utrönts. Snarare avses med uttrycket att slå fast det faktum att enligt våra rön blodkärl ej växer (växer dåligt) till och invid ytan av en konventionell barriär - kallad biokompatibel eller ej - medan blodkärl gör så invid en sådan beläggning på en konventionell barriär som består av bioaktivt material.

Skillnad vad gäller bindvävstillväxt vid ett implantat av en semipermeabel barriär utan bioaktiv beläggning och -enligt uppfinningen- med bioaktiv beläggning illust- reras i fig 1 och 2.

Fig 1 är ett ljusmikroskopfotografi illustrerande ett konventionellt implantat, innefattande langenhanska öar 1 inbäddade i en alginatbarriär 2, vilket implantat befinner sig i transplanterat tillstånd. Skiktet med hänvisningssiffran 3 har identifierats som bindväv. Fotografiets visar att bindväven 3 ligger intill implantatet, mellan implantatet och mottagarvävnaden/blodkärl 4.

Fig 2 visar ett implantat, som utgöres av en konventionell semipermeabel barriär 2', som på sin ena sida är -enligt uppfinningen- belagd med en titanbeläggning T. Detaljen med hänvisningssiffran 4' har identifierats som blodkärl. Detta ligger tätt intill titanbeläggningen T och tränger rentutav något in i beläggningen. Inget bindväv ligger mellan blodkärlet och barriären. Knappast några blodkärl finns på barriärens andra sida, som saknar titanbeläggning.

Utföringsformer av uppfinningen

Den semipermeabla barriären

Implantatets semipermeabla barriär, som är av ett polymert material, med ovan nämnda egenskaper rörande de ovan nämnda transporterterna kan vara av redan känt slag, t ex i enlighet med nämnda US 6,372,244, eller annat mate- rial av vävnadskompatibelt slag, t ex GoreTex®. Semiper-

meabla barriärer av annat material, såsom kolhydrater, cellulosa, plast (t ex polykarbonat), hydrogeler finns redan på marknaden, bl a marknadsförda av Millipore Inc, Baxter Inc och Amicon. De marknadsförs eller på begäran framställs med olika porstorlek, i beroende av vad som skall blockeras för/genomsläppas. Så t ex finns på marknaden semipermeabla barriärer som blockerar för genomgång av celler (immunförsvar) men genomsläpper molekyler (näring och syre samt substanser från mottgarkroppen i vilken berriären är implanterad) och substanser från donatorns organ/organdel/vävnad som är innesluten i barriären till mottagarens kropp, t ex insulin producerad av langenhanska öar implanterade i mottagerns kropp). Barriären kan ha arkform, i vilken vävnad eller celler som skall implanteras är inbäddad, eller behållarform (påse, hylsa), i vilken celler/vävnad som skall implanteras är innesluten. I detta fall anordnas bioaktiva beläggningen i varje fall på utsidan av behållaren.

Den bioaktiva beläggningen och dess avsättning.

Implantatets bioaktiva beläggning skall vara permeabel, dvs ha porer/öppningar som genomsläpper (diffusion) näring, syre och av vävnads/cellsubstanser, dvs beläggningen skall inte interferera med den semipermeabla barriärens funktion och uppgift. Porstorleken behöver dock inte förhindra genomgång av immunförsvaret: detta tar den semipermeabla barriären hand om. Beläggningens permeabilitet skall alltså vara minst lika stor som barriärens. Beläggningen kan bestå av ett pulver/stoft, avsatt på barriären genom något redan känt atomiseringssätt, såsom förångning, sputtering, eller vara i form av ett nät eller en perforerad (t ex medelst laser) folie, som fastsätts på lämpligt sätt, t ex limning på barriären med ett biologiskt lim eller lasersvetsas därpå. Fastsyning av folien är också en gångbar metod. "Strössling" av korn på barriären är ytterligare en möjlighet. Vid val av metod för avsättande av beläggningen på barriären skall naturligtvis hänsyn tagas till

barriärmaterialets beskaffenhet, särskilt temperatur-tålighet.

Beläggningen skall vara väsentligen sammanhängande, med vilket menas att bindvävstillväxt skall förhindras på den underliggande semipermeabla barriären. Medan detta krav knappast skapar problem om beläggningen består av en folie, måste kravet hållas framför ögonen om beläggningen avsätts på den semipermeabla barriären med en metod där beläggningen sammansätts av partiklar, avsatta t ex genom sputtering, förångning, kemisk utfällning. Dvs man skall se till beläggningen av den semipermeabla barriären med bioaktivt material är jämn och utan större mistor, som skulle kunna ge upphov till bindvävstillväxt. Å andra sidan måste man också se till att kravet på avsaknad av mistor i beläggningen ej leder till överdrift vid avsättningen så att beläggningen blir alltför tjock och därigenom täpper igen porerna i den semipermeabla barriären.

Det har visat sig att för avsedd funktion (transport enligt ovan och förhindrande av fibros) bör beläggningens tjocklek ej understiga 5 nm och ej överstiga 50 nm, oavsett barriärens porstorlek.

I anslutning till det ovan sagda skall det noteras, att enligt uppfinnningen uteslutes inte att partiklar av det bioaktiva materialet penetrerar vid deras avsättning in i barriärens porer/öppningar minskande dessa, så länge porer/öppningar kvarblir för nämnda transport eller genomgångar.

Alternativ semipermeabel barriär

Alternativt till ovanstående kan den semipermeabla barriären i dess helhet bildas av en semipermeabel folie eller kropp, t ex pulverkropp, av bioaktivt material, som om så erfordas kan stadgas upp med t ex ett nätverk.

Bioaktivt material

Med bioaktivt material menas biokompatibelt material som utöver biokompatibilitet har förmågan att -såsom nämnts ovan- "attrahera" vävnad, och förankra denna på

sig självt. Sådana material är titan, zirkonium, tantral.
Enligt uppfinitionen föredages titan.

EXEMPEL 1, fig 3

En titanbeläggning avsattes på ena sidan av en
5 semipermeabel barriär av cellulosa, bestående av Diaflo
YM5 LOT AN 01383A från Amicon. Avsättningen skedde med
förångningsteknik i förångare från Edwards Inc. Belägg-
ningen avsattes med en tjocklek av 30 nm. Resultatet
visas i fig 3, där det framgår att cellulosabarriären
10 porer icke är tillämppta med titanpartiklarna, dvs
barriären ytstruktur har icke väsentligt ändrats av
beläggningen. Fig 2 visar denna barriär med beläggning
som implantat i en mus, en månad efter implanteringen.

EXEMPEL 2

15 Exemplet upprepades med et filter från Millipore
Inc, type SS 3,0 µm. Samma resultat som i EXEMPEL 1
erhölls.

Ytterligare aspekter på uppfinitionen

Uppfinnigens grundtankar är tillämpliga inte blott på
20 semipermeabla barriärer som innesluter doatorkropps-
vad/celler som skall transplanteras i en mottagare och
skall där överleva genom näringssyretillförsel från
mottagrens kropp. Uppfinningstanken är också tillämpbar
på instrument, mätkroppar etc som skall införas i den
25 levande kroppen för att medge transport av substanser
generellt genom en semipermeabel barriär från motsatta
sidor av barriärväggen. Exempel på sådan tillämpning är
en blodsockeravkännande sensor med semipermeabel barriär
kring känselkroppen som är kopplad till en insulinpump
30 för avgivande av insulin i beroende av den avkända blod-
sockerhalten. Uppfinningsproblemet, dvs förhindrande av
bindvävstillväxt invid barriären, löses också sådana
fall med ett permeabelt titanskikt enligt ovan.

Vidare kan titanskiktet/flera titanskikt (folie
35 eller pulver) i implantatet föreligga i en sandwichkon-
struktion med barriären (barriärerna), om så önskas för
selektiv transport av substanser genom implantatet.

PATENTKRAV

1. Bioartificiellt implantat, innefattande en
5 semipermeabel barriär konstruerad för att
 - från sin ena sida medge genomgång av kroppscells-näring och syre från en mottagarkropp till barriärens andra, motsatta sida, där kroppsorgan/celler från en donator befinner sig, och
- 10 - från sin nämnda andra, motsatta sida medge genomgång av i förväg valda substanser som donatorns kroppsorgan/celler producerar,
kännetecknadt därav, att den semipermeabla barriären
 - (a) består av en folie eller kropp, eller
 - (b) har som ytterbeläggning på sin nämnda ena sida ett bioreaktivt material, såsom titan,
varvid i fallet (b) ytterbeläggningen är permeabel för medgivande av nämnda genomgångar.
- 15 2. Implantat enligt kravet 1, kännetecknat därav, att ytterbeläggningens material är en metall, som är anbragt med ett atomiseringsförfarande, såsom genom sputtering eller förångning.
- 20 3. Implantat enligt något av kraven 1-2, kännetecknat därav, att det är i form av en behållare för upptagande av nämnda donatorkroppsorgan/celler.
- 25 4. Implantat enligt något av kraven 1-3, kännetecknat därav, att barriären har -i fallet (b)- också en innerbeläggning av bioreaktivt material på sin andra, motsatta sida.
- 30 5. Implantat enligt något av kraven 1-4, kännetecknat därav, att beläggningen/beläggningarna är minst 5 nm tjockt (a).
- 35 6. Användning av implantatet enligt något av kraven 1-3 som bioartificiellt pankreas.

7. Förfarande för minskning av risken för bindvävsbildning/tillväxt vid implantat som omfattar en semi-permeabel barriär, kännetecknadt därav, att barriären förses på åtminstone sin ena sida med en permeabel beläggning av bioaktivt material.
- 5
8. Förfarande enlig kravet 7, kännetecknadt därav, att beläggningen åstadkommes medelst atomiseringsteknik (sputtering, förångning).

SAMMANDRAG

- Ett bioartificiellt implantat innehållar en semi-permeabel barriär konstruerad för att
- 5 - från sin ena sida medge genomgång av kropps-cellsnäring och syre från en mottagarkropp till barriärens andra, motsatta sida, där kroppsorgan/celler från en donator befinner sig, och
- 10 - från sin nämnda andra, motsatta sida medge genomgång av i förväg valda substanser som donatorns kropps-organ/celler producerar. Den semipermeabla barriären
- (a) består av en folie eller kropp eller
- (b) har som ytterbeläggning på sin nämnda ena sida
- 15 ett bioreaktivt material, såsom titan, varvid i fallet
- (b) ytterbeläggningen är permeabel för medgivande av nämnda genomgångar.
- I ett förfarande för minskning av risken för bindvävssbildning/tillväxt vid implantat som omfattar en semi-permeabel barriär förses barriären på åtminstone sin ena sida med en permeabel beläggning av bioaktivt material.

25

30

35 Publiceringsbild: fig 3.

PPV 03-10-02 H

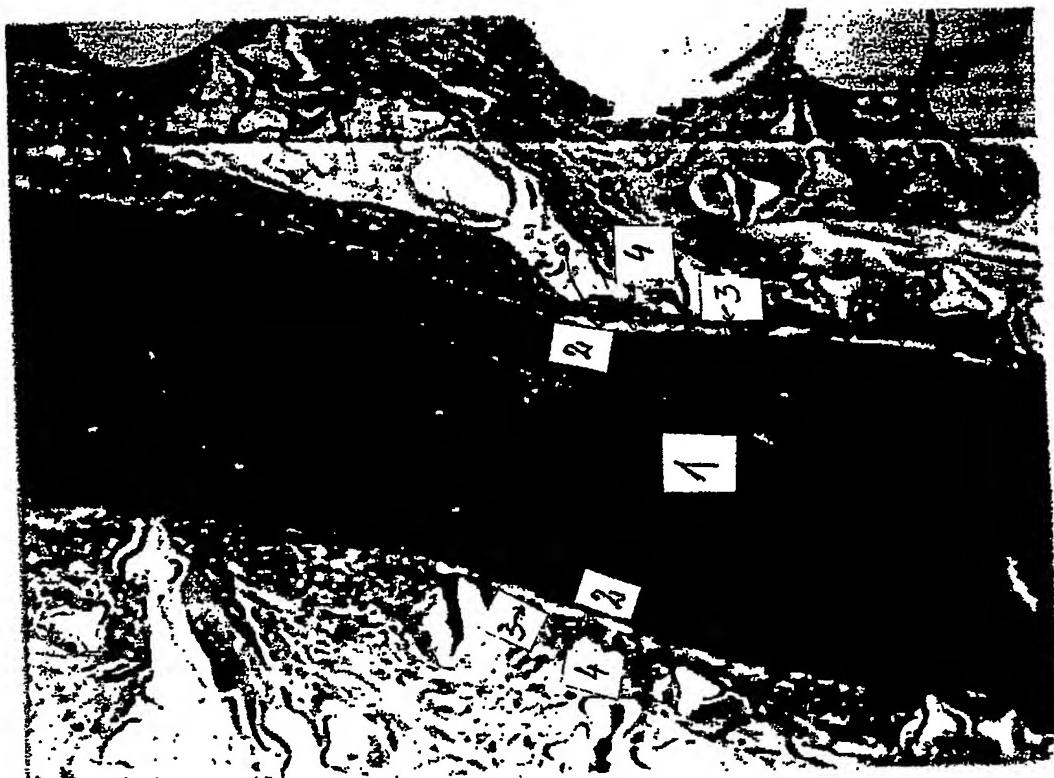


Fig.1



Fig.2

PRV 03-10-02 N

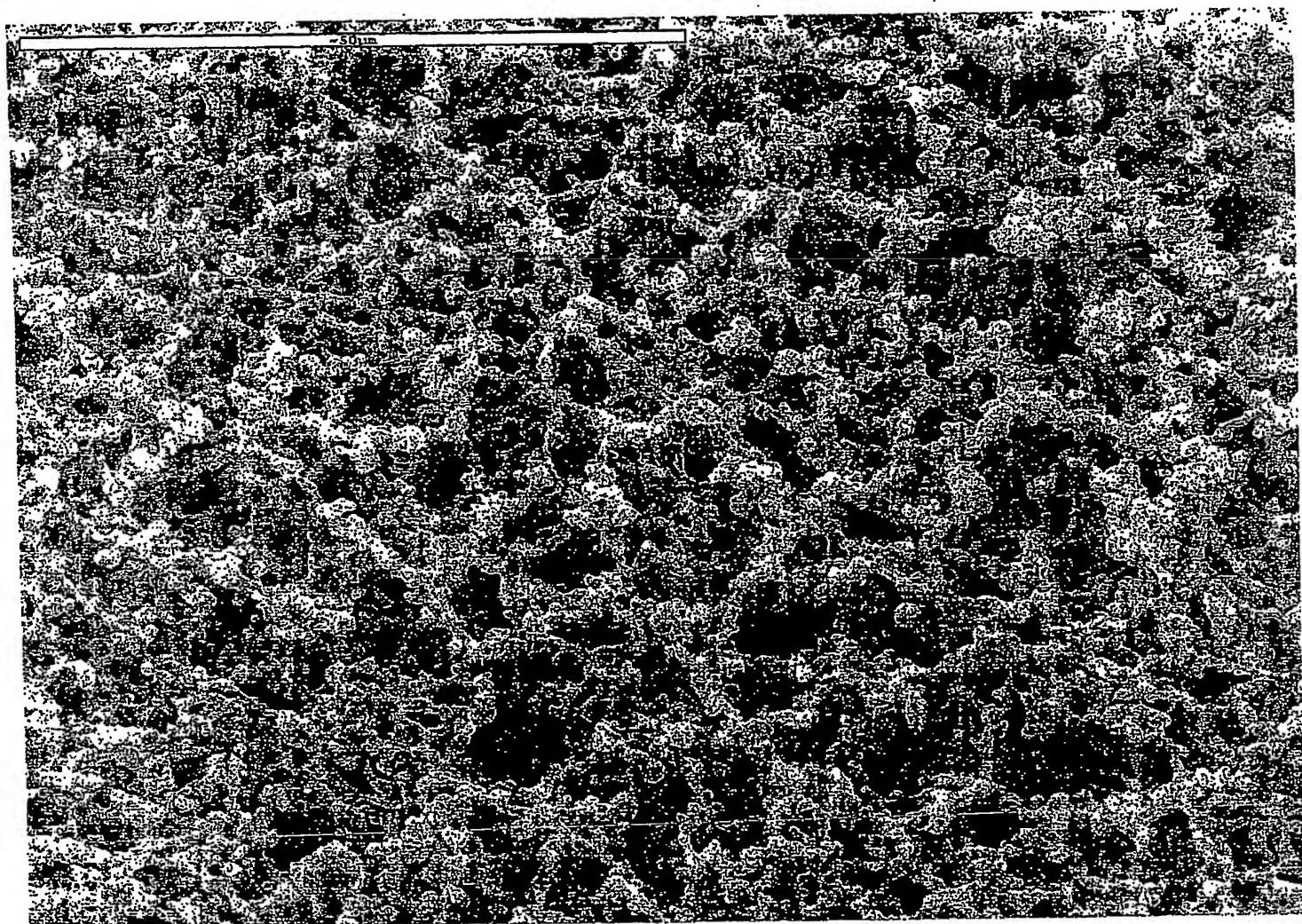


Fig 3

00
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

PNV 03-10-02 N

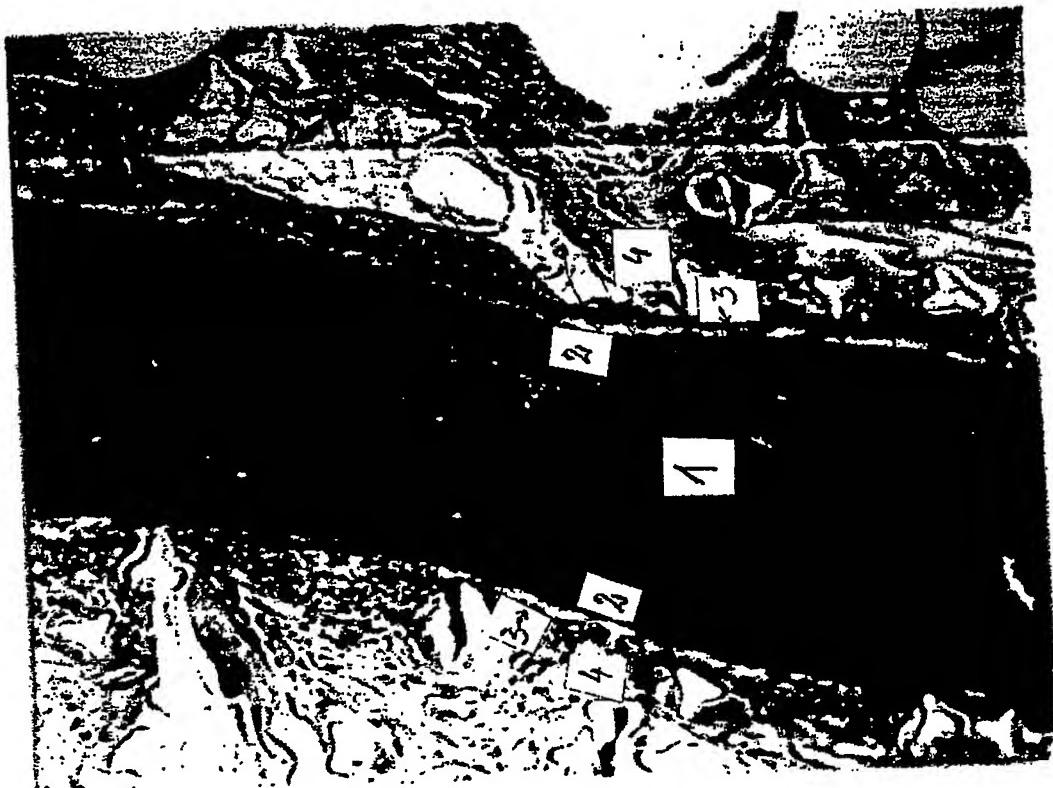


Fig 1

030203-03-06



Fig 2

PRV 03-10-02 N

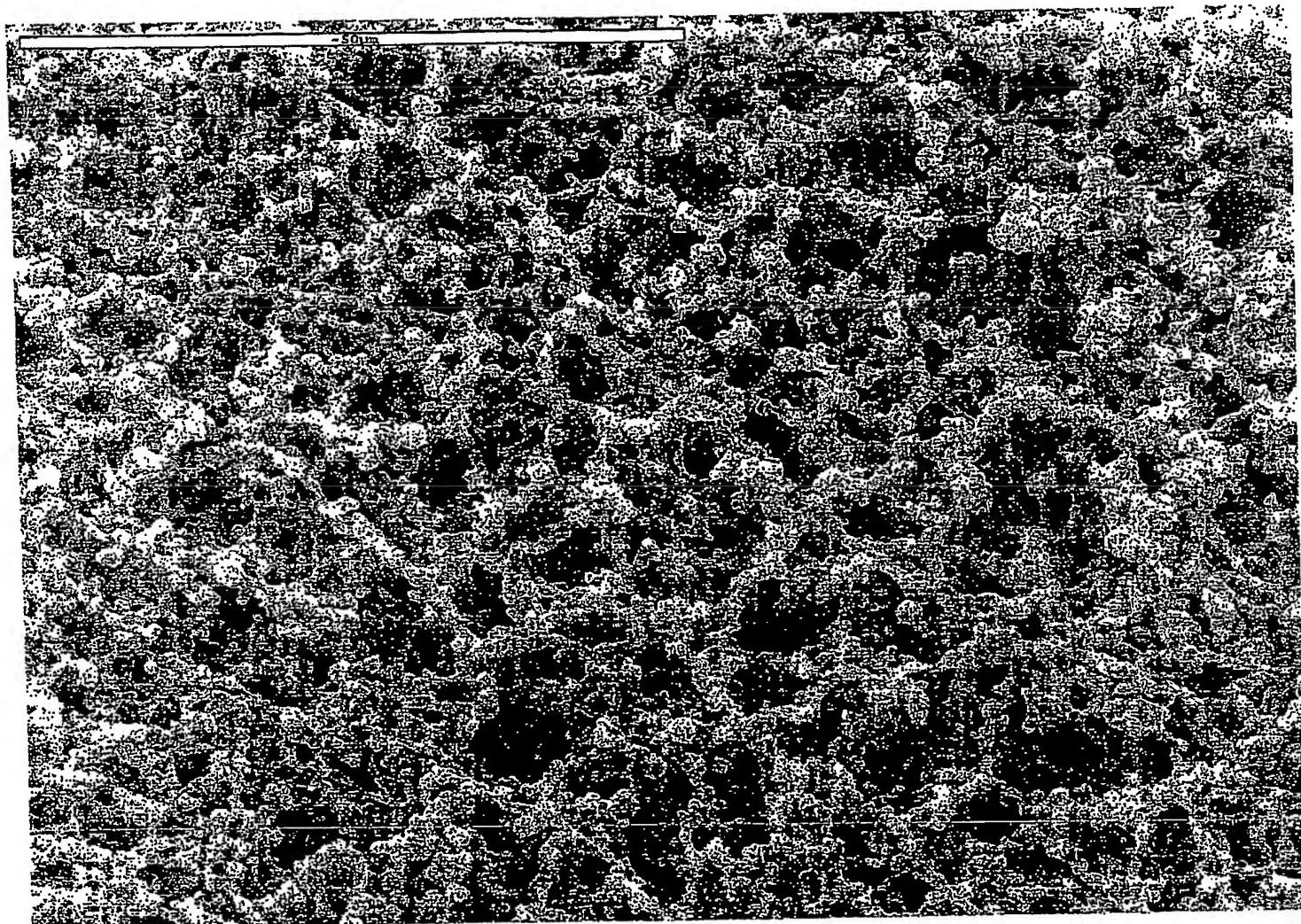


Fig 3

0
0
0
0
0
0
0
0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.